

CONSANGUINITÉ, PAR CROISEMENT FRÈRE \times SŒUR, AVEC HÉTÉROZYGOTIE FORCÉE ET VIABILITÉS DIFFÉRENTES : SOLUTION NUMÉRIQUE

R. HANSET

*Faculté de Médecine vétérinaire,
Université de Liège,
Cureghem, Bruxelles*

RÉSUMÉ

Pour le croisement frère \times sœur, on étudie l'influence simultanée de la liaison et de viabilités différentes des génotypes sur les progrès vers l'homozygotie, à un locus lié à un locus maintenu de force à l'état hétérozygote soit par intercrossing ($Dd \times Dd$) soit par backcrossing ($dd \times Dd$). La sélection, due aux différences de viabilités, s'exerce « entre et dans les lignées » ou « dans les lignées » seulement. Les types de sélection envisagés sont : 1) l'avantage à l'hétérozygote ; 2) l'homozygote récessif défavorisé.

Pour chaque éventualité, on étudie l'évolution : des fréquences particulières des différents types de lignées, de la probabilité d'hétérozygotie (h), du rapport $R (= h_{n+1}/h_n)$ de la probabilité d'hétérozygotie à la génération $n + 1$ à la probabilité d'hétérozygotie à la génération n , le nombre requis de générations pour atteindre une probabilité d'homozygotie de 95 p. 100 et 99 p. 100.

Les résultats sont fort différents selon qu'il s'agit de sélection « entre et dans les lignées » ou de sélection « dans les lignées ». Lors d'avantage à l'hétérozygote « entre et dans les lignées », il existe une valeur critique de la viabilité des homozygotes en dessous de laquelle l'homozygotie complète ne peut être atteinte. Ces valeurs critiques sont : 0,763 ($c = 0,5$) ; 0,856 ($c = 0,1$ — intercross.) ; 0,846 ($c = 0,1$ — backcross.) ; 0,916 ($c = 0,05$ — intercross.) ; 0,899 ($c = 0,05$ — backcross.) ; 0,982 ($c = 0,01$ — intercross.) ; 0,975 ($c = 0,01$ — backcross.). Lors d'avantage à l'hétérozygote « dans les lignées », l'homozygotie complète peut être atteinte mais à un rythme d'autant plus lent que la liaison avec le locus hétérozygote est plus étroite. Lorsque la sélection est dirigée contre l'homozygote récessif « entre et dans les lignées », le taux de progression de l'homozygotie est accéléré et un seul des deux types de lignées homozygotes est fixé. Par contre, si cette sélection s'effectue « dans les lignées », il y a ralentissement des progrès de l'homozygotie lorsque la sélection est modérée, accélération lorsque la sélection s'intensifie ; de toute manière, il y a fixation des deux types de lignées homozygotes mais dans des proportions différentes. Dans chaque cas, le rythme de la fixation est d'autant plus faible que la liaison avec le locus hétérozygote est plus étroite.

INTRODUCTION

Les systèmes consanguins réguliers ont fait l'objet de nombreuses études théoriques. Les premières sont déjà anciennes (JENNINGS, 1912; PEARL, 1914 *a* et 1914 *b*; JENNINGS, 1914; FISH, 1914; JENNINGS, 1916). Elles vont culminer avec la série classique de publications dues à SEWALL WRIGHT (1921) et intitulée « Systems of mating ».

MALÉCOT (1948), en introduisant la *notion d'identité*, clarifie considérablement le problème et simplifie sa solution.

Toutefois, une spécification complète des caractéristiques d'une population soumise à un nombre donné de générations de consanguinité requerrait une autre méthode : c'est celle qu'on appelle *méthode de la matrice des générations*. Elle fut utilisée pour la première fois par BARTLETT et HALDANE (1934) et développée par FISHER (1949).

Le croisement frère \times sœur lorsque les différents génotypes ont même viabilité, a été complètement exploré (WRIGHT, 1921; HALDANE, 1937; FISHER, 1949).

Toutefois, ce type de croisement consanguin peut encore être réalisé conjointement avec le contrôle d'un locus particulier, D, ce dernier étant maintenu, *de force*, à l'état hétérozygote.

Ce maintien forcé de l'hétérozygotie implique ou bien que le couple parental soit du type $Dd \times Dd$ (*intercrossing*) ou bien que le couple parental soit du type $Dd \times dd$ (*backcrossing*).

Le problème particulier que pose ce type d'appariement est celui de la progression de l'homozygotie aux loci liés au locus maintenu à l'état hétérozygote, en fonction du degré de liaison (coefficient de recombinaison, *c*).

La théorie de la consanguinité avec hétérozygotie forcée a été étudiée par BARTLETT et HALDANE (1935), GREEN et DOOLITTLE (1963), WRIGHT (1963).

L'influence de viabilités différentes des génotypes sur les progrès de l'homozygotie, dans le cas du système frère \times sœur classique a été étudiée par HAYMAN et MATHER (1953) et par REEVE (1955).

La sélection ainsi instaurée peut s'exercer à la fois « entre et dans les lignées » c'est l'éventualité prise en considération par HAYMAN et MATHER alors que REEVE envisage une sélection « dans les lignées » seulement.

L'objet de ce travail est d'étudier l'influence simultanée sur les progrès de l'homozygotie de la liaison et de viabilités différentes à un locus lié au locus maintenu de force à l'état hétérozygote, soit par *intercrossing*, soit par *backcrossing*.

Notre façon de procéder va consister à construire la matrice des générations (G) pour chaque système d'appariement envisagé.

Cette matrice des générations permet de déterminer les fréquences des différents types d'accouplement, pour toute génération, connaissant les fréquences à la génération précédente.

On aura, en notation matricielle :

$$P_{n+1} = G \cdot P_n \quad (1)$$

où G est une matrice $s \times s$, où P_n est le vecteur $s \times 1$ des fréquences des différents types d'accouplement à la génération n , et P_{n+1} le vecteur $s \times 1$ des fréquences des mêmes types d'accouplement à la génération $n + 1$.

En utilisant la méthode exposée par FISHER (1949), ou par KEMPTHORNE (1957), on aurait pu tenter de déduire la matrice diagonale des racines de la matrice G . Une de ces racines, la racine caractéristique, mesure le taux de décroissance de l'hétérozygotie, lorsque ce dernier s'est stabilisé.

Notre façon de procéder a été de programmer, sur un ordinateur, l'équation (1) ci-dessus. Il suffisait alors de faire varier les valeurs des différents paramètres (fréquences initiales des types d'accouplement, coefficient de recombinaison, valeurs sélectives) pour pouvoir étudier au fil des générations, l'évolution : des fréquences des différents types d'accouplement, de la proportion de lignées fixées ou degré de pureté (S_n), de la proportion des hétérozygotes (h_n), du taux de décroissement de l'hétérozygotie ($1 - R$ où $R = h_{n+1}/h_n$), ce dernier devenant constant après un certain nombre de générations, sa valeur étant, alors, celle de la racine caractéristique.

I. — LE CROISEMENT FRÈRE \times SŒUR

A. — Théorie

Nous étudions en premier lieu, le cas du croisement frère \times sœur classique, pour un locus à deux allèles, A et a .

Six types de lignées peuvent être envisagés. Ce sont : 1) $AA \times AA$, 2) $AA \times Aa$, 3) $AA \times aa$, 4) $Aa \times Aa$, 5) $Aa \times aa$, 6) $aa \times aa$. Leurs fréquences respectives à la génération n sont : $p_n, q_n, r_n, s_n, t_n, u_n$.

Nous attribuons aux trois génotypes AA, Aa, aa les valeurs sélectives suivantes : S_1, S_2, S_3 .

Pour établir la matrice des générations, on détermine pour chacune des lignées ci-dessus sa participation à la constitution des différentes lignées.

Prenons, par exemple, la lignée $Aa \times Aa$. La descendance d'un tel couple frère-sœur se compose de : $\frac{1}{4} AA$; $\frac{1}{2} Aa$; $\frac{1}{4} aa$ et sa viabilité moyenne est égale à

$$\frac{1}{4} S_1 + \frac{1}{2} S_2 + \frac{1}{4} S_3.$$

Par tirage au hasard d'un mâle et d'une femelle, dans cette fratrie, on aura les couples suivants, avec leurs probabilités respectives : 1) $AA \times AA \left(\frac{1}{16} S_1^2 \right)$, 2) $AA \times Aa \left(\frac{1}{4} S_1 S_2 \right)$, 3) $AA \times aa \left(\frac{1}{8} S_1 S_3 \right)$, 4) $Aa \times Aa \left(\frac{1}{4} S_2^2 \right)$, 5) $Aa \times aa \left(\frac{1}{4} S_2 S_3 \right)$, 6) $aa \times aa \left(\frac{1}{16} S_3^2 \right)$.

Après avoir procédé de même pour chaque type de lignées, on sera en mesure de construire la matrice de générations données dans le tableau 1.

Dans ce tableau, chacun des éléments d'une même rangée doit être multiplié par le facteur commun figurant dans la colonne « multiplicateurs ».

Les produits (ou carrés) des valeurs sélectives à utiliser comme multiplicateurs

TABEAU I
Matrice des générations. Croisement frère × sœur

Lignées	Lignées Fréquences	$AA \cdot AA$		$AA \cdot Aa$		$AA \cdot aa$		$Aa \cdot Aa$		$Aa \cdot aa$		Multiplicateurs
		p_n	q_n	r_n	s_n	t_n	u_n					
$AA \cdot AA$	p_{n+1}	1	$\frac{1}{4}$		$\frac{1}{16}$						S_1^2	
$AA \cdot Aa$	q_{n+1}		$\frac{1}{2}$		$\frac{1}{4}$						$S_1 S_2$	
$AA \cdot aa$	r_{n+1}				$\frac{1}{8}$						$S_1 S_3$	
$Aa \cdot Aa$	s_{n+1}		$\frac{1}{4}$	1	$\frac{1}{4}$			$\frac{1}{4}$			S_2^2	
$Aa \cdot aa$	t_{n+1}				$\frac{1}{4}$			$\frac{1}{2}$			$S_2 S_3$	
$aa \cdot aa$	u_{n+1}						$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{4}$	1		S_3^2	
Totaux marginaux		S_1^2	$\left(\frac{S_1 + S_2}{2}\right)^2$	S_2^2	$\left(\frac{S_1 + 2 S_2 + S_3}{4}\right)^2$	$\left(\frac{S_2 + S_3}{2}\right)^2$						

se déduisent aisément de la composition du couple parental situé en tête de la rangée.

Dans la marge inférieure du tableau 1, se trouvent les totaux marginaux des coefficients de chaque colonne, après que ceux-ci aient été multipliés par leurs multiplicateurs respectifs.

Chaque total marginal est égal à la viabilité moyenne de la descendance du couple parental, situé en tête de colonne, élevée au carré.

Divisons chaque élément d'une colonne par son total marginal. La nouvelle matrice ainsi obtenue (G') permet de passer de la génération n à la génération $n + 1$, dans l'éventualité d'une sélection s'exerçant « à l'intérieur des lignées seulement ». En effet, la somme des éléments d'une colonne est alors égale à l'unité. Dès lors, toutes les lignées ont, comme telles, même valeur sélective et aucune d'elles ne se trouve avantagée vis-à-vis d'une autre, la sélection opérant uniquement à l'intérieur de chaque lignée.

Divisons, à présent, chaque élément d'une colonne de la matrice G par la racine carrée du total marginal correspondant. La nouvelle matrice G'' , permet de calculer P_{n+1} à partir de P_n , dans l'éventualité d'une sélection s'exerçant à la fois « entre et dans les lignées ». La somme des éléments d'une colonne est devenue égale à son diviseur c'est-à-dire à la viabilité moyenne de la descendance du couple envisagé. Dès lors, chaque lignée est désormais pondérée par une viabilité différente et la sélection s'exerce bien « entre et dans les lignées ».

La somme des fréquences composant le vecteur P_{n+1} n'étant pas égale à l'unité, une ventilation à 100 p. 100 est nécessaire à chaque cycle des calculs.

La proportion des lignées fixées est égale à :

$$S_n = p_n + u_n$$

La proportion des hétérozygotes dans la population des lignées est égale à :

$$h_n = s_n + \frac{1}{2} (q_n + t_n)$$

Le rapport, R , de la probabilité d'hétérozygotie à la génération $n + 1$ à la probabilité d'hétérozygotie à la génération précédente, n , s'écrit :

$$R = h_{n+1}/h_n$$

B. — Résultats

Dans le cas où l'hétérozygote est avantagé, le résultat est tout différent selon que la sélection s'exerce « dans et entre les lignées » ou « dans les lignées » seulement. (tabl. 2, fig. 1). Lorsque la sélection s'exerce « dans et entre les lignées », tout progrès vers plus d'homozygotie est bloqué dès que la viabilité relative des deux homozygotes par rapport à celle de l'hétérozygote devient inférieure à 0,763, comme l'ont montré HAYMAN et MATHER (1953). L'effet d'une réduction de la viabilité des homozygotes par rapport à celle de l'hétérozygote entre 1 et 0,763 sur le progrès de homozygotie est illustré figure 5b. (courbe $F \times S$; $c = 0,5$).

Lorsque la viabilité relative des deux homozygotes est de 0,70, la proportion limite des lignées fixées est seulement de 63,5 p. 100. (fig. 5a, $c = 0,5$). Les probabilités des différents types de lignées correspondant à cet état d'équilibre sont données dans la figure 4b.

TABLEAU 2

*Croisement frère \times sœur*I. *Avantage à l'hétérozygote* ($S_2 = 1$; $1 > S_1 = S_3 > 0$).

Nombre requis de générations pour que la proportion de lignées (S) atteigne 95 p. 100 et 99 p. 100.

$S_1 = S_3$	Dans et entre les lignées		Dans les lignées	
	95 %	99 %	95 %	99 %
1,0	16	24	16	24
0,9	22	35	18	27
0,8	46	86	21	31
0,7	équilibre		24	36
0,6			29	44
0,5			38	57
0,4			53	80
0,3			84	128
0,2			170	261
0,1			624	958
0,0			équilibre	

II. *Sélection dirigée contre le génotype récessif*($S_1 = S_2 = 1$; $1 < S_3 < 0$).

S_3	Dans et entre les lignées		Dans les lignées	
	95 %	99 %	95 %	99 %
1,0	16	24	16	24
0,9	17	24	17	25
0,8	17	24	18	26
0,7	17	23	19	27
0,6	16	22	19	28
0,5	15	21	20	29
0,4	14	20	20	29
0,3	14	19	19	28
0,2	13	19	18	27
0,1	13	18	17	25
0,0	12	16	16	23

Pour une sélection s'exerçant « dans les lignées » seulement, il faut que les deux génotypes homozygotes soient léthaux, pour que, théoriquement, on ne puisse atteindre l'homozygotie complète. (tabl. 2, fig. 6 ($c = 0,5$)). Ainsi, pour une viabilité relative de l'homozygote de 0,5, il ne faut que 57 générations au lieu de 24 pour atteindre un niveau de pureté de 99 p. 100.

Lorsque la sélection s'exerce contre le génotype récessif, on assiste à une accélération du progrès vers l'homozygotie, si la sélection s'effectue « dans et entre les lignées » (tabl. 2, fig. 7 e.d.l. $F \times S$). Dans ce cas, les lignées fixées sont d'un seul type

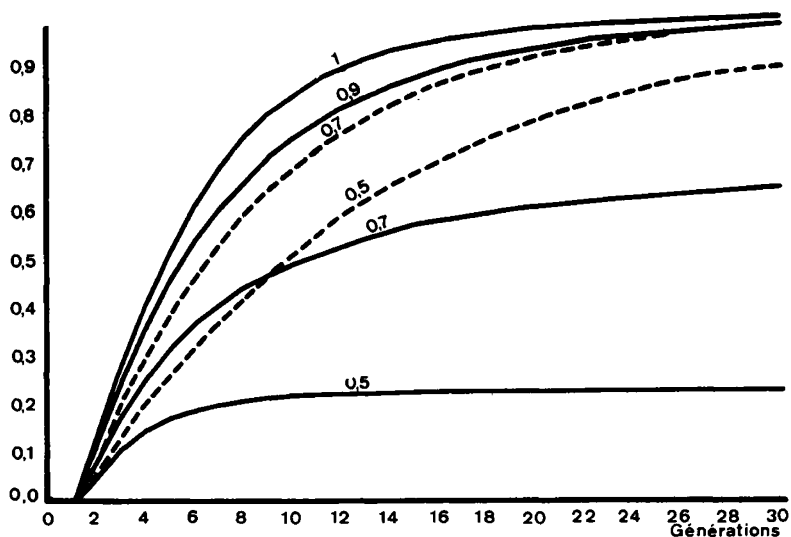


FIG. 1. — Probabilité des lignées fixées (S) en fonction du nombre de générations
Frère \times Sœur. Avantage à l'hétérozygote

— « entre et dans les lignées » ($S_1 = S_2 = 1 ; 0,9 ; 0,7 ; 0,5$)
- - - « dans les lignées » ($S_1 = S_2 = 0,7 ; 0,5$)

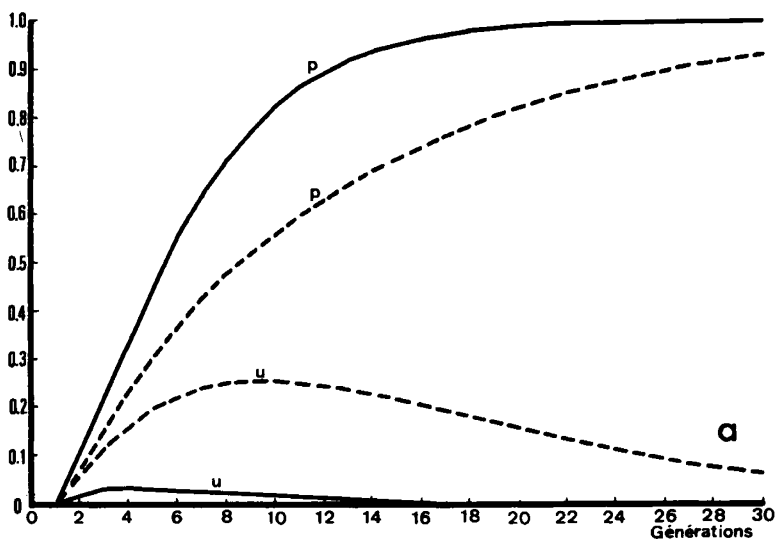


FIG. 2. — Frère \times Sœur. Probabilité des deux types de lignées fixées (p et u)
a : Sélection « entre et dans les lignées » contre l'homozygote récessif

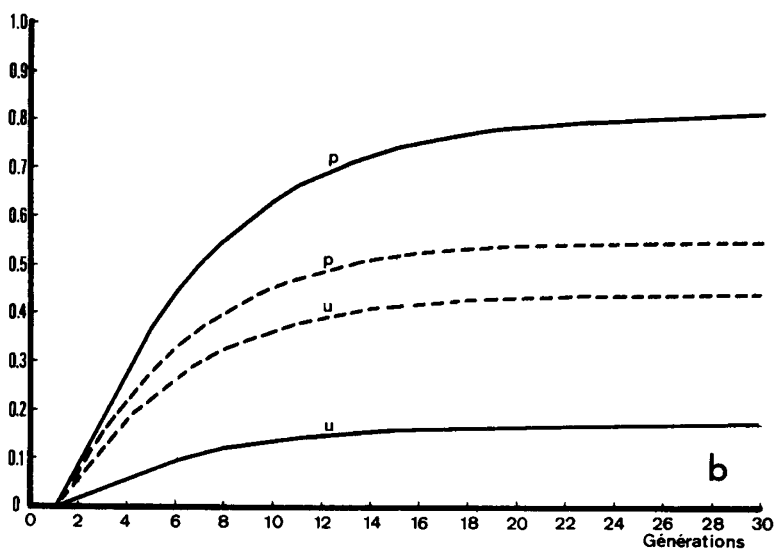


FIG. 2.

b : Sélection « dans les lignées » contre l'homozygote récessif
 ----- Viabilité $S_3 = 0,9$ ————— Viabilité $S_3 = 0,5$

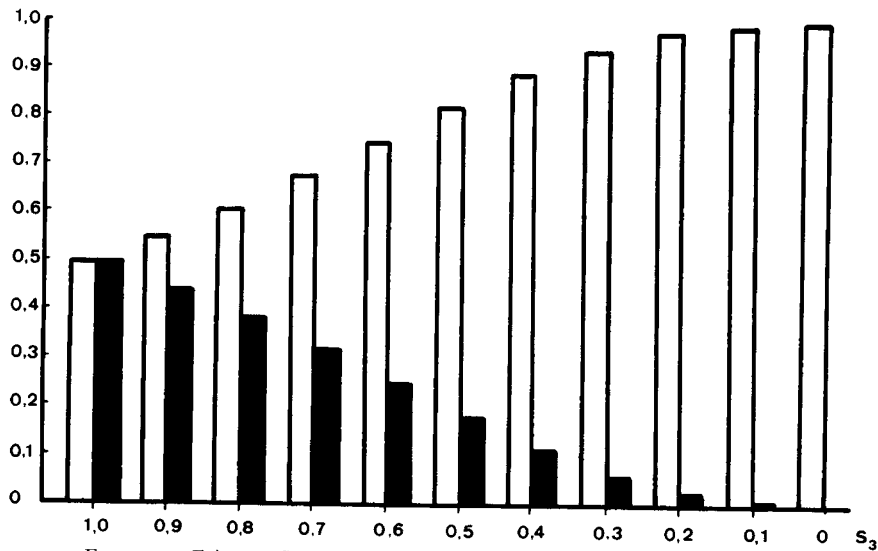


FIG. 3. — Frère \times Sœur. Probabilité des deux types de lignées homozygotes, lors de fixation complète.

Sélection « dans les lignées » contre l'homozygote récessif (viabilité S_3)



lignée $AA \times AA$



lignée $aa \times aa$

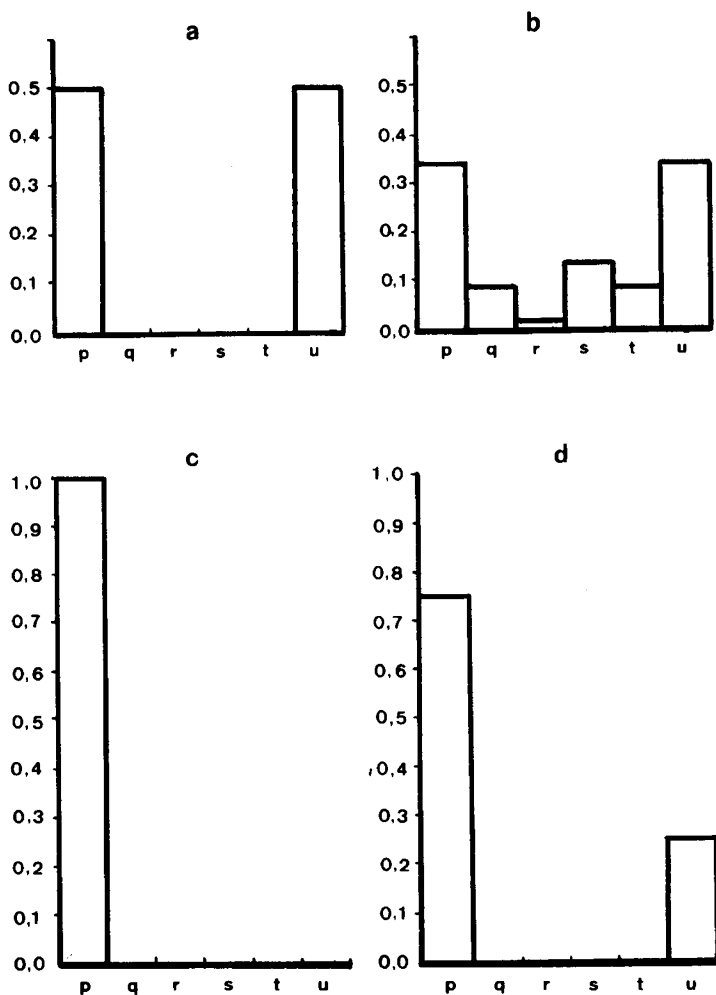


FIG. 4. — Croisement frère \times sœur. États d'équilibre.
Types de lignées dans l'ordre du tableau 1

A : absence de sélection ;

B : avantage à l'hétérozygote, entre et dans les lignées (0,7 ; 1 ; 0,7) ;

C : sélection contre l'homozygote récessif, entre et dans les lignées (1 ; 1 ; 0,6) ;

D : sélection contre l'homozygote récessif, dans les lignées (1 ; 1 ; 0,6)

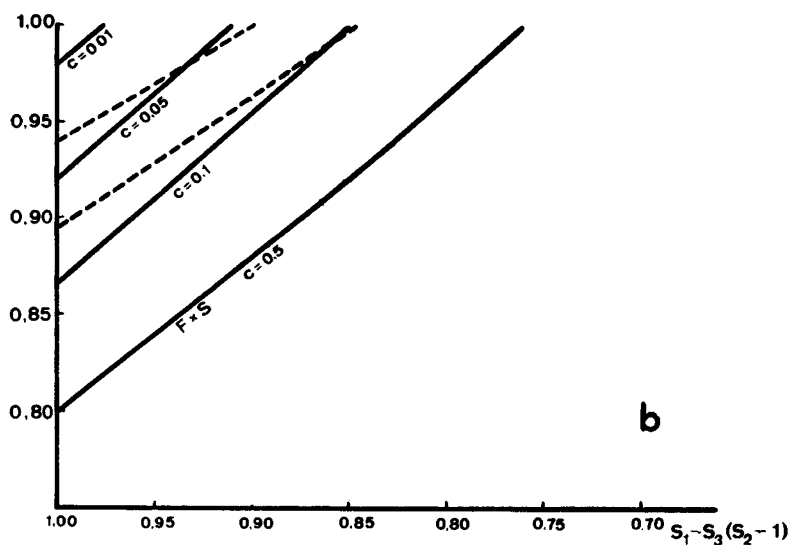
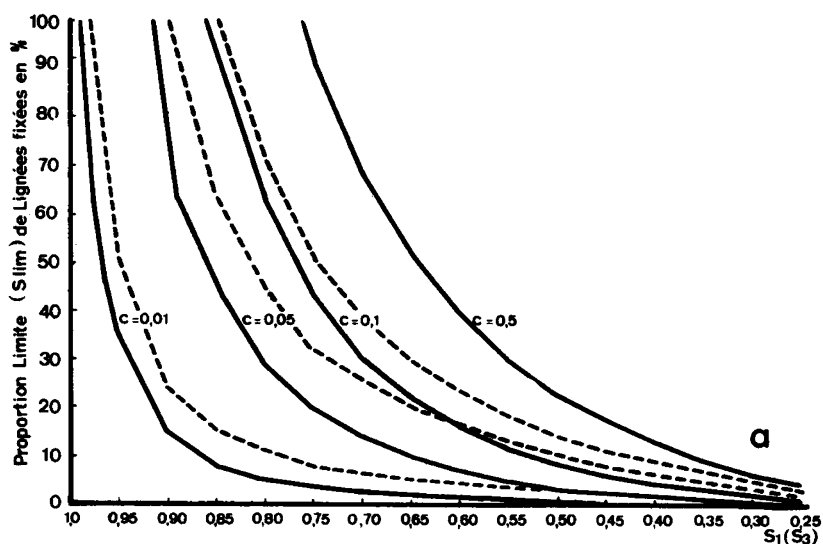


FIG. 5. — *Avantage à l'hétérozygote entre et dans les lignées*

a : Proportion limite des lignées fixées en fonction de la viabilité des homozygotes ($S_1 = S_3$; $S_2 = 1$)
 b : Valeur limite de $R = h_{n+1}/h_n$, en fonction de la viabilité des homozygotes ($S_1 = S_3$)

F × S : frère × sœur; — : intercrossing; - - - : backcrossing;
 c : coefficient de recombinaison

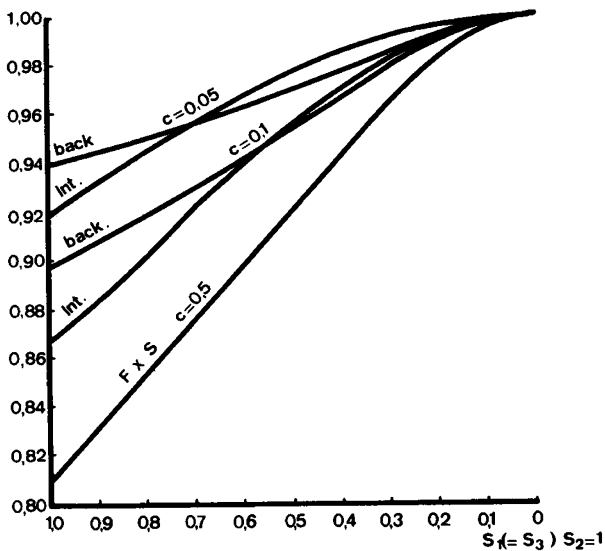


FIG. 6. — Avantage à l'hétérozygote dans les lignées.
Valeur limite de $R = h_{n+1}/h_n$, en fonction de la viabilité des homozygotes ($S_1 = S_3$)

F × S : frère × sœur ; int. : intercrossing ; back. : backcrossing ;
c : coefficient de recombinaison

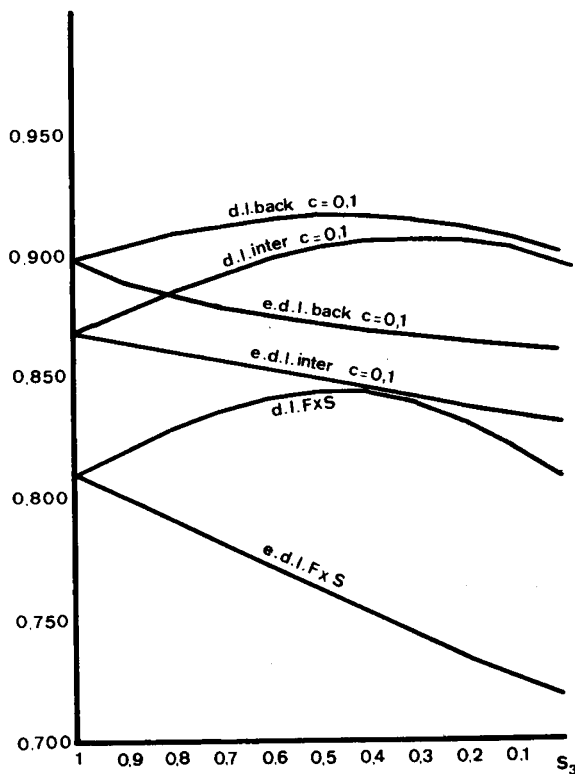


FIG. 7. — Valeur limite de $R = h_{n+1}/h_n$, lors de sélection contre l'homozygote récessif (viabilité de l'homozygote, S_3)

d.l. : dans les lignées ; e.d.l. : entre et dans les lignées ;
F × S : frère × sœur ; inter. : intercrossing ; back. : backcrossing ;
c : coefficient de recombinaison

(par exemple : $AA \times AA$) et non plus de deux types ($AA \times AA$ et $aa \times aa$). (fig. 2 a fig. 4 c).

Toutefois, le type de lignées homozygotes correspondant à l'allèle désavantagé paraît un moment pouvoir se maintenir mais en vain (fig. 2 a, courbe u). On observe le même phénomène si, l'hétézote étant avantagé, les deux homozygotes n'ont pas même viabilité. Dans une grande population panmictique, on arriverait alors au maintien des deux allèles. Il n'en est rien dans le croisement frère \times sœur, avec sélection « dans et entre les lignées ».

Lorsque la sélection contre le génotype récessif, s'effectue « dans les lignées » seulement, on constate d'abord un ralentissement des progrès de l'homozygotie, lorsque la viabilité de l'homozygote récessif diminue ; il est suivi d'une accélération lorsque la viabilité tend vers zéro (fig. 7 d.l. F \times S).

Si une homozygotie complète est acquise, que la sélection s'exerce « entre et dans les lignées » ou « dans les lignées » sa structure n'est néanmoins pas la même. En effet, dans le premier cas, on obtient un seul type de lignées homozygotes, celui qui correspond à l'allèle avantagé (fig. 4 c) tandis que dans le second cas, les deux types de lignées fixées coexistent, mais dans des proportions qui dépendent des viabilités relatives des deux homozygotes (fig. 3, fig. 4 d).

II. — LE CROISEMENT FRÈRE-SŒUR AVEC HÉTÉROZYGOTIE FORCÉE PAR INTERCROSSING

A. — *Théorie*

Tout en réalisant des croisements frère-sœur systématiques, l'hétérozygotie est maintenue, de force, au niveau d'un locus particulier de sorte que, dans toute fratrie, ne sont éligibles comme parents, que des sujets hétérozygotes Dd .

Le problème qui se pose est dès lors celui des progrès de l'homozygotie, due au système consanguin appliqué, à un locus A lié plus ou moins étroitement au locus D . Par ailleurs, au locus A , à deux allèles (A et a), les génotypes peuvent être de viabilités différentes.

Du fait de la liaison entre le locus A et le locus D (coefficient de recombinaison égal à c), dix types de couples parentaux doivent être envisagés. Nous les énumérons avec leurs fréquences à la génération n :

- | | |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| 1. $Ad/AD \cdot Ad/AD$ (p_n) | 2. $Ad/AD \cdot AD/ad$ (q_n) |
| 3. $Ad/AD \cdot Ad/ad$ (r_n) | 4. $Ad/AD \cdot ad/aD$ (s_n) |
| 5. $AD/ad \cdot AD/ad$ (t_n) | 6. $ad/aD \cdot Ad/aD$ (u_n) |
| 7. $AD/ad \cdot Ad/aD$ (v_n) | 8. $ad/aD \cdot AD/aD$ (w_n) |
| 9. $ad/aD \cdot Ad/aD$ (x_n) | 10. $ad/aD \cdot ad/aD$ (y_n) |

L'élaboration de la matrice des générations va se faire, en principe, comme dans l'exemple précédent.

Prenons le couple parental composé d'hétérozygotes doubles différents $AD/ad \cdot Ad/aD$.

De ce couple, on attend les génotypes, hétérozygotes au locus D , suivants :

Ad/AD , aD/Ad , ad/AD , aD/ad , avec les fréquences : $\frac{(1-c)^2 + c^2}{2}$; $(1-c)c$; $(1-c)c$; $\frac{(1-c)^2 + c^2}{2}$. Les viabilités de ces génotypes sont respectivement : S_1, S_2, S_2, S_3 .

Les couples au hasard que l'on pourra constituer au départ de cette fratrie se répartissent dans les dix classes énoncées ci-dessus (on suit le même ordre) avec les probabilités respectives suivantes :

$\{(1-c)^2 + c^2\}^2 S_1^2/4$; $\{(1-c)^2c + (1-c)c^3\} S_1S_2$; $\{(1-c)^2c + (1-c)c^3\} S_1S_2$;
 $\{(1-c)^2 + c^2\}^2 S_1S_3/2$; $\{(1-c)^2 \cdot c^2\} S_2^2$; $\{(1-c)^2 \cdot c^2\} S_2^2$; $2(1-c)^2 \cdot c^2 S_2^2$;
 $\{(1-c)^2c + (1-c)c^3\} S_2S_3$; $\{(1-c)c^3 + (1-c)^2c\} S_2S_3$; $\{(1-c)^2 + c^2\}^2 S_3^2/4$.

On procède de même pour les autres couples parentaux. On obtient ainsi la matrice de générations donnée au tableau 3. Pour simplifier les formules, nous posons :

$$k = c(1-c)$$

Il s'en suit, entre autres, que :

$$(1-c)^2 + c^2 = 1 - 2k$$

et que :

$$(1-c)^2c + (1-c)c^3 = k(1-2k)$$

Les viabilités à utiliser comme facteurs sont constantes pour une rangée donnée et se déduisent de la composition du couple, en tête de la rangée. Elles figurent dans la marge droite, du tableau.

Les sommes des éléments des différentes colonnes sont, respectivement, égales à :

$$S_1^2; \frac{1}{4} (S_1 + S_2)^2; \frac{1}{4} (S_1 + S_2)^2; S_2; \{kS_1 + (1-2k) S_2 + kS_3\}^2;$$

$$\{kS_1 + (1-2k) S_2 + kS_3\}^2; \left\{ \frac{1}{2} (1-2k) S_1 + 2k S_2 + \frac{1}{2} (1-2k) S_3 \right\}^2; \frac{1}{4} (S_2 + S_3)^2;$$

$$\frac{1}{4} (S_2 + S_3)^2; S_3^2.$$

Chacune de ces sommes représente la viabilité moyenne de la descendance du couple parental concerné, élevée au carré.

Ainsi, nous avons vu, plus haut, comment se composait la descendance du couple $AD/ad \cdot Ad/aD$. Sa viabilité moyenne est manifestement égale à :

$$\frac{1}{2} (1-2k)S_1 + 2kS_2 + \frac{1}{2} (1-2k)S_3$$

Si on divise les éléments de chaque colonne par leur somme, on obtient la matrice, G' , qui correspond au cas où la sélection s'exerce à l'intérieur des lignées seulement.

Si on divise chaque élément d'une colonne par la racine carrée de leur somme c'est-à-dire par la viabilité moyenne de la fratrie correspondante, on obtient la matrice G'' , relative à l'éventualité où la sélection se fait « entre et dans les lignées ».

Si on donne au coefficient de recombinaison c , la valeur 0,5 on est ramené au cas précédent du croisement frère-sœur, avec soit sélection dans les lignées seulement soit sélection dans et entre les lignées.

D'autre part, si $S_1 = S_2 = S_3 = 1$, c'est-à-dire en l'absence de sélection, on est ramené au cas de l'hétérozygotie forcée par intercrossing, sans sélection, étudié par BARTLETT et HALDANE (1935), GREEN et DOOLITTLE (1963) et WRIGHT (1963).

Avant d'entamer un nouveau cycle, les fréquences P_{n+1} , seront à leur tour ventilées à 100 p. 100, leur somme n'étant pas égale à l'unité.

La proportion des lignées fixées est donnée par :

$$S_n = p_n + y_n$$

La proportion des hétérozygotes dans la population des lignées est égale à :

$$h_n = (t_n + u_n + v_n) + \frac{1}{2} (q_n + r_n + w_n + x_n)$$

TABEAU 4

Influence du coefficient de recombinaison, c , sur les progrès de l'homozygotie en cas d'hétérozygotie forcée, soit par intercrossing, soit par backcrossing

A. Influence sur le rapport $R = h_{n+1}/h_n$.		
Coefficient de recombinaison	Hétérozygotie forcée par intercrossing	Hétérozygotie forcée par backcrossing
$c = 0,5$	0,809 016	0,809 016
0,4	0,809 157	0,813 479
0,3	0,811 449	0,826 966
0,2	0,823 398	0,851 377
0,1	0,867 438	0,898 359
0,05	0,917 942	0,940 752
0,01	0,980 732	0,986 933
0,00	1,000 000	1,000 000

B. Nombre requis de générations pour que la proportion de lignées fixées atteigne 95 p. 100 et 99 p. 100.

Coefficient de recombinaison c	Hétérozygotie forcée par intercrossing		Hétérozygotie forcée par backcrossing	
	95 %	99 %	95 %	99 %
$c = 0,5$	16	24	16	24
0,4	16	24	17	24
0,3	16	24	18	26
0,2	17	26	20	31
0,1	22	34	30	45
0,05	35	53	48	74
0,01	138	220	202	326
0,00	S lim. = 33,33 %		S lim. = 33,33 %	

TABLEAU 5

Hétérozygotie forcée par intercrossing

I. *Avantage à l'état hétérozygote* ($S_2 = 1$; $1 < S_1 = S_3 > 0$).
Nombre requis de générations pour que la proportion de lignées fixées (S) atteigne 95 p. 100 et 99 p. 100.

$S_1 = S_3$	Dans et entre les lignées						Dans les lignées									
	$c = 0,1$		$c = 0,05$		$c = 0,01$		$c = 0,1$		$c = 0,05$		$c = 0,01$					
	95 %	99 %	95 %	99 %	95 %	99 %	95 %	99 %	95 %	99 %	95 %	99 %				
1,0	22	34	35	53	138	220	22	34	35	53	138	220				
0,9	47	80	équilibre		équilibre		26	39	41	64	169	271				
0,8	équilibre						30	46	50	78	215	345				
0,7							37	57	63	99	286	461				
0,6							48	73	85	133	406	653				
0,5							65	100	120	189	624	1 005				
0,4							95	147	187	293	1 073	1 726				
0,3							158	245	328	515	2 156	> 3 000				
0,2							324	501	689	1 078	> 3 000	> 3 000				
0,1							1 065	1 642	2 083	> 3 000	> 3 000	> 3 000				
0,0							équilibre									

II. *Sélection dirigée contre le génotype récessif* ($S_1 = S_2 = 1$; $1 < S_3 < 0$).

S_3	Dans et entre les lignées						Dans les lignées					
	$c = 0,1$		$c = 0,05$		$c = 0,01$		$c = 0,1$		$c = 0,05$		$c = 0,01$	
	95 %	99 %	95 %	99 %	95 %	99 %	95 %	99 %	95 %	99 %	95 %	99 %
0,9	25	37	41	60	170	254	24	36	37	58	152	243
0,8	25	36	40	59	169	252	26	39	41	63	167	268
0,7	24	35	39	58	167	250	27	41	44	68	184	296
0,6	24	34	39	56	165	248	29	44	47	73	202	325
0,5	23	33	38	55	163	246	30	45	50	78	219	353
0,4	22	32	37	54	161	244	30	47	52	81	233	377
0,3	21	31	36	53	159	241	30	47	53	83	242	394
0,2	21	30	35	52	157	239	30	46	52	83	244	400
0,1	20	29	35	51	155	236	29	44	51	81	241	398
0,0	20	28	34	50	152	233	27	42	49	79	232	390

B. — *Résultats*

On part de l'accouplement $AD/Ad \times aD/ad$. Si on envisage l'effet de la liaison seule, (tabl. 4), on constate que la liaison doit être fort étroite ($c < 0,1$) pour que celle-ci affecte notablement le rythme du progrès vers l'homozygotie. Pour un coefficient de recombinaison de 0,05, le nombre requis de générations pour atteindre soit 95 p. 100 soit 99 p. 100 de pureté est encore raisonnable (35 et 53).

Si on envisage l'effet simultané de la liaison et de viabilités différentes, on obtient les résultats figurant au tableau 5.

Lorsque la sélection s'exerce « entre et dans les lignées » et qu'elle avantage l'hétérozygote, on constate qu'un petit avantage de l'hétérozygote suffit pour arrêter le processus et l'avantage minimum est d'autant plus faible que la liaison est plus étroite (tabl. 5, fig. 5 *a* et 5 *b*).

Les viabilités critiques des homozygotes, en dessous desquelles l'homozygotie complète ne peut être atteinte, sont données au tableau 8.

Si la sélection ne se fait que « dans les lignées » on voit que, comme précédemment, quel que soit l'avantage à l'hétérozygote (sauf léthalité des homozygotes), l'homozygotie sera atteinte, théoriquement tout au moins (tabl. 5, fig. 6). Liaison plus étroite et avantage à l'hétérozygote cumulent leurs effets pour résister à la consanguinité. Ceci ne traduit aussi bien au niveau du rapport R qu'au niveau des nombres de générations nécessaires pour atteindre 95 p. 100 et 99 p. 100 de lignées fixées.

Lors de sélection contre le génotype récessif, « dans et entre les lignées » plus l'intensité de la sélection est grande plus les progrès de l'homozygotie (pour un seul des deux allèles) sont rapides. Toutefois, ce phénomène se manifeste à un degré moindre, lorsque la liaison est plus étroite (tabl. 5, fig. 7).

Lors de sélection « dans les lignées », on retrouve ce ralentissement des progrès de l'homozygotie, suivi d'une accélération lorsque la sélection contre le génotype récessif s'intensifie. Mais l'interférence entre ce phénomène et le degré de liaison est évidente (fig. 7).

III. — LE CROISEMENT FRÈRE \times SŒUR, AVEC HÉTÉROZYGOTIE FORCÉE PAR BACKCROSSING

A. — *Théorie*

Ce système se distingue du précédent en ceci que, tout couple parental est de la forme $Dd \times dd$ et non plus $Dd \times Dd$.

La question à laquelle il faut répondre est néanmoins la même. Dans quelle mesure, les progrès de l'homozygotie au locus A , lié au locus D , sont-ils affectés par la liaison entre les loci A et D et par les viabilités différentes des génotypes au locus A ?

Il faut envisager douze types de couples parentaux. Nous les énumérons avec leurs fréquences à la génération n :

TABLEAU 7
Hétérozygotie forcée par backcrossing

I. *Avantage à l'hétérozygote* ($S_3 = 1$; $1 < S_1 = S_2 > 0$).

Nombre requis de générations pour que la proportion des lignées fixées (S) atteigne 95 p. 100 et 99 p. 100.

$S_1 = S_2$	Dans et entre les lignées						Dans les lignées					
	$c = 0,1$		$c = 0,05$		$c = 0,01$		$c = 0,1$		$c = 0,05$		$c = 0,01$	
	95 %	99 %	95 %	99 %	95 %	99 %	95 %	99 %	95 %	99 %	95 %	99 %
1,0	30	45	48	74	202	325	30	45	48	74	202	325
0,9	56	96	284	998	équilibre		33	50	53	82	221	353
0,8	équilibre		équilibre		équilibre		38	57	60	92	244	387
0,7							44	66	69	105	273	431
0,6							53	80	81	125	313	491
0,5							67	102	101	155	371	578
0,4							93	141	136	208	463	718
0,3							147	224	208	319	636	981
0,2							302	463	414	635	1 067	1 642
0,1							1 208	1 856	1 657	2 546	> 3 000	< 3 000
0,0							équilibre					

II. *Sélection dirigée contre le génotype récessif* ($S_1 = S_2 = 1$; $1 < S_3 < 0$).

S_3	Dans et entre les lignées						Dans les lignées					
	$c = 0,1$		$c = 0,05$		$c = 0,01$		$c = 0,1$		$c = 0,05$		$c = 0,01$	
	95 %	99 %	95 %	99 %	95 %	99 %	95 %	99 %	95 %	99 %	95 %	99 %
0,9	32	47	53	78	228	348	31	47	51	78	214	341
0,8	31	44	50	75	223	340	33	50	54	82	225	357
0,7	29	42	48	72	218	334	34	52	56	86	237	375
0,6	28	40	47	70	213	328	36	54	58	89	247	391
0,5	26	38	45	68	209	323	36	55	59	91	256	405
0,4	25	37	44	66	205	318	36	54	60	92	261	414
0,3	24	36	43	65	200	312	35	53	58	90	261	418
0,2	23	34	41	63	195	307	33	50	56	87	256	414
0,1	22	33	40	62	190	301	31	47	52	83	245	404
0,0	22	32	38	60	184	295	28	43	48	77	228	386

TABLEAU 8
*Valeurs critiques de la viabilité des homozygotes
Avantage à l'hétérozygote. Entre et dans les lignées*

	Intercrossing	Backcrossing
$c = 0,5$	0,763	0,763
0,1	0,856	0,846
0,05	0,916	0,899
0,01	0,982	0,975

- | | |
|-------------------------------|-------------------------------|
| 1. $Ad/Ad \cdot Ad/AD (m_n)$ | 2. $Ad/Ad \cdot Ad/aD (p_n)$ |
| 3. $Ad/Ad \cdot ad/AD (q_n)$ | 4. $Ad/AD \cdot ad/Ad (r_n)$ |
| 5. $Ad/Ad \cdot ad/aD (s_n)$ | 6. $Ad/AD \cdot ad/ad (t_n)$ |
| 7. $Ad/aD \cdot ad/Ad (u_n)$ | 8. $ad/Ad \cdot ad/AD (v_n)$ |
| 9. $Ad/aD \cdot ad/ad (w_n)$ | 10. $ad/AD \cdot ad/ad (x_n)$ |
| 11. $ad/Ad \cdot ad/aD (y_n)$ | 12. $ad/aD \cdot ad/ad (z_n)$ |

Comme plus haut, on procède, ensuite, à l'élaboration de la matrice des générations. Elle est donnée dans le tableau 6.

Les facteurs de viabilité communs aux éléments d'une rangée, sont donnés dans la marge du tableau.

Les sommes des éléments des différentes colonnes sont les suivantes :

$$S_1^2; \{(1-c)S_1 + cS_2\} \{(1-c)S_2 + cS_1\}; \{(1-c)S_1 + cS_2\} \{(1-c)S_2 + cS_1\}; \\ \frac{1}{4}(S_1 + S_2)^2; S_2^2; S_2^2; \left\{\frac{1-c}{2}S_1 + \frac{1}{2}S_2 + \frac{c}{2}S_3\right\} \left\{\frac{c}{2}S_1 + \frac{1}{2}S_2 + \frac{1-c}{2}S_3\right\}; \\ \left\{\frac{1-c}{2}S_1 + \frac{1}{2}S_2 + \frac{c}{2}S_3\right\} \left\{\frac{c}{2}S_1 + \frac{1}{2}S_2 + \frac{1-c}{2}S_3\right\}; \{(1-c)S_2 + cS_3\} \{(1-c)S_3 + cS_2\}; \\ \{(1-c)S_2 + cS_3\} \{(1-c)S_3 + cS_2\}; \frac{1}{4}(S_2 + S_3)^2; S_3^2.$$

Chacune de ces sommes peut être considérée comme étant le produit de la viabilité moyenne des génotypes Dd par la viabilité moyenne des génotypes dd , issus d'un même couple.

Si on utilise ces sommes comme diviseurs des éléments qui les constituent, la matrice G devient la matrice G' correspondant au cas de la sélection « dans les lignées ».

La racine carrée de chacune de ces sommes apparaît comme la moyenne géométrique des viabilités moyennes des génotypes Dd et des génotypes dd , issus d'un même couple.

Par analogie avec les cas précédents, si ces moyennes sont utilisées comme diviseurs, on obtient la matrice G'' qui correspond au cas d'une sélection « dans et entre les lignées ». Si le coefficient de recombinaison, c , est égal à 0,5, on est ramené au cas du croisement frère \times sœur ordinaire, la sélection s'exerçant soit dans les lignées, soit entre et dans les lignées.

En l'absence de sélection, c'est-à-dire si $S_1 = S_2 = S_3 = 1$, on est ramené au cas de l'hétérozygotie forcée par backcrossing, étudié par BARTLETT et HALDANE (1935), GREEN et DOOLITTLE (1963) et WRIGHT (1963).

Comme dans les cas précédents, une ventilation à 100 p. 100 intervient pour les éléments de P_{n+1} .

La proportion de lignées fixées est donnée par :

$$S_n = m_n + z_n$$

La proportion des hétérozygotes parmi les individus de génotype dd est donnée par :

$$h_n = r_n + u_n + v_n + y_n$$

tandis que la proportion des hétérozygotes parmi les individus de génotype Dd est donnée par :

$$h'_n = p_n + q_n + u_n + v_n + w_n + x_n$$

On peut ainsi calculer deux rapports des proportions d'hétérozygotes :

$$R = h_{n+1}/h_n$$

et

$$R' = h'_{n+1}/h'_n$$

Résultats

L'effet de la liaison seule est étudié, au tableau 4. Comparé à l'intercrossing, le backcrossing offre une plus grande résistance à la consanguinité. Cela se traduit par des R plus élevés et des nombres de générations plus importants pour atteindre soit 95 p. 100 soit 99 p. 100 de pureté.

Sélection et liaison sont envisagées simultanément dans le tableau 7. Il est néanmoins utile de comparer intercrossing et backcrossing, en ce qui concerne les effets d'une sélection plus ou moins intense et d'une liaison plus ou moins étroite. C'est ce qui est réalisé dans les figures 5 *a* et 7.

Le cas de l'avantage à l'hétérozygote, entre et dans les lignées, est envisagé dans les figures 5 *a* et 5 *b*.

Les viabilités critiques des homozygotes, en dessous desquelles il y a résistance absolue à la consanguinité sont données au tableau 8.

Ces valeurs critiques sont légèrement inférieures à celles obtenues pour l'intercrossing.

Pour des viabilités des homozygotes inférieures aux valeurs critiques, la proportion limite de lignées fixées est supérieure dans le cas du backcrossing (fig. 5 *a*). Lors de l'avantage à l'hétérozygote, dans les lignées, et pour un c donné, l'effet de freinage dû à une viabilité décroissante des homozygotes est plus marqué dans l'intercrossing que dans le backcrossing (fig. 6).

Lorsque la sélection est dirigée contre l'homozygote récessif, on trouve pour le backcrossing, un comportement du rapport R (que la sélection se fasse entre et dans les lignées ou dans les lignées seulement) analogue à ce que nous avons observé pour le croisement frère \times sœur ordinaire ou pour l'intercrossing (fig. 7).

DISCUSSION

REEVE et GOWER (1958) ont étudié, pour le croisement frère \times sœur, les progrès de l'homozygotie à un locus lié à un autre locus subissant les effets de la sélection. Notre problème est différent puisqu'il envisage les progrès de l'homozygotie à un locus soumis à la sélection mais lié à un locus maintenu de force à l'état hétérozygote.

Cette hétérozygotie forcée peut être acquise en pratiquant l'intercrossing. Ce système est utilisé lorsqu'il s'agit de placer un gène léthal récessif, dans un contexte génétique consanguin ou de maintenir dans une souche un gène semi-dominant léthal. Ainsi, il existe chez la Souris une série de lignées consanguines contenant le semi-dominant léthal W (white spotting) ; les croisements y sont dès lors du type $Ww \times Ww$, les sujets WW sont inviables, les sujets ww ne représentent pas le tacheté blanc. L'hétérozygotie forcée peut encore être obtenue par le backcrossing,

système utilisé lorsque l'on veut placer dans un même contexte homozygote une mutation récessive et son allèle normal ou une mutation semi-dominante léthale et son allèle normal. Chez la souris, les gènes — *se*, *fs* et *qv* — ont ainsi été introduits dans des lignées où ils sont maintenus conjointement avec leur allèle normal.

En ce qui concerne la sélection, deux situations ont été envisagées : ou bien la sélection s'exerce « entre et dans les lignées » ou bien elle ne s'exerce que « dans les lignées ». Dans la première éventualité, le nombre initial de lignées (ou l'espace occupé) reste constant mais les lignées les moins viables, donc les plus homozygotes, sont remplacées par des sous-lignées des lignées les plus viables, donc les moins homozygotes. Si un tel remplacement s'effectue et si la sélection est suffisamment intense, un état d'équilibre est atteint entre les deux tendances opposées de la consanguinité et de la sélection (FALCONER, 1960). Pour un locus lié à un autre locus maintenu de force à l'état hétérozygote, les effets de la liaison s'ajoutent à ceux de la sélection pour contrecarrer les progrès de l'homozygotie.

Si la sélection s'exerce « dans les lignées », celle-ci ne peut que retarder et non prévenir l'homozygotie complète, sauf si les deux homozygotes sont inviables ou stériles.

Une espèce peu prolifique ne pourra vraisemblablement supporter une forte sélection contre les homozygotes à plus d'un locus.

Une sélection s'exerçant « entre et dans les lignées » étant hautement préjudiciable aux progrès de l'homozygotie, lorsque le génotype hétérozygote est avantagé, il est donc recommandé d'éviter au maximum toute sélection entre lignées, et en particulier des lignées les plus fécondes, car elles seront probablement les plus hétérozygotes (REEVE, 1955). Il est sans doute difficile d'éviter cette sélection s'il s'agit d'espèces peu prolifiques et on pense tout de suite aux mammifères domestiques et de laboratoire. Les circonstances sont autres pour les oiseaux et la drosophile où l'on peut envisager de ne sélectionner qu'à l'intérieur des lignées.

Il est intéressant de noter que, pour l'hétérozygotie forcée par backcrossing, on est amené à représenter la viabilité moyenne de la descendance d'un couple parental quelconque par la moyenne géométrique des viabilités moyennes (arithmétiques) des génotypes Dd et des génotypes dd , issus de ce même couple.

Lors d'avantage à l'hétérozygote, « entre et dans les lignées » ou « dans les lignées », pour un même coefficient de liaison au locus hétérozygote, le ralentissement des progrès de l'homozygotie est moins marqué dans le backcrossing que dans l'intercrossing, pour des viabilités très faibles des homozygotes.

Lorsqu'une sélection s'exerce avec une intensité croissante contre l'homozygote récessif, les progrès vers l'homozygotie sont uniformément accélérés lors de sélection « entre et dans les lignées » ; par contre, lors de sélection « dans les lignées », on constate tout d'abord un ralentissement, suivi d'une accélération si la viabilité de l'homozygote récessif devient suffisamment faible. En fait, pour des différences modérées entre les viabilités des deux homozygotes, S_1 et S_2 , il y a accroissement de la résistance à la consanguinité par réajustement des fréquences des lignées non-homozygotes.

Pour des différences plus importantes entre S_1 et S_2 , une plus forte élimination du génotype aa s'ajoute à la pression exercée par la consanguinité sur la fréquence du génotype AA et les progrès vers l'homozygotie complète s'en trouvent accélérés. D'autre part, si la sélection s'exerce contre l'homozygote récessif, « entre et dans les lignées », à l'arrivée, il ne subsiste plus qu'un type de lignée fixée, celui qui corres-

pond à l'homozygote dominant. Il n'en est pas de même lors de sélection « dans les lignées ». Dans ce cas, à la fin du processus, les deux types de lignées homozygotes coexistent mais dans des proportions qui sont fonction des viabilités relatives des génotypes homozygotes. Ceci est vrai quel que soit le système consanguin utilisé (frère \times sœur ordinaire — intercrossing — backcrossing) et quelle que soit la valeur du coefficient de recombinaison c .

Reçu pour publication en avril 1974.

REMERCIEMENTS

L'auteur tient à remercier M. C. CHEVALET (I. N. R. A.) pour ses commentaires et suggestions à la lecture du manuscrit.

SUMMARY

BROTHER SISTER MATINGS WITH FORCED HETEROZYGOSIS AND DIFFERENT VIABILITIES : NUMERICAL TREATMENT

The combined effect of linkage and selection on the progress towards homozygosis is studied for a locus linked to a locus forced to remain heterozygous, either by intercrossing or by backcrossing.

For each system of mating, the linear equations which relate the frequencies of the mating types, at generation $n + 1$ to the corresponding frequencies, at generation n , are formulated. Two types of selection are considered : 1) selection « within and between lines » ; 2) selection « within lines ». From repetitive application of the equations, one can estimate 1) the proportion of fixed loci, at any generation ; 2) the number of generations required to obtain a given probability of purity ; 3) the constant rate of change in the frequency of heterozygotes.

It is shown that in the case of selection « within and between lines », selection alone in favour of the heterozygotes can prevent the attainment of complete homozygosis and that selection and linkage add their effect on the slowing down of the process so that the advantage to the heterozygote, for which there is permanent equilibrium with maintenance of both alleles becomes smaller and smaller for increasing linkage intensities.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- BARTLETT M. S., HALDANE J. B. S., 1934. The theory of inbreeding in autotetraploids. *J. Genetics*, **29**, 175-180.
- BARTLETT M. S., HALDANE J. B. S., 1935. The theory of inbreeding with enforced heterozygosis. *J. Genetics*, **31**, 327-340.
- BURDETTE W. J., 1963. *Methodology in mammalian genetics*. Holden day, San Francisco.
- FALCONER D. S., 1960. *Introduction to Quantitative Genetics*. Ronald, New York.
- FISH H. D., 1914. On the progressive increase of homozygosis in brothersister matings. *Amer. Nat.*, **48**, 759-761.
- FISHER R. A., 1949. *The theory of inbreeding*. Oliver et Boyd, Edinburgh.
- GREEN E. L., DOOLITTLE D. P., 1963. *Systems of mating used in mammalian genetics*. In W. J. BURDETTE.
- HALDANE J. B. S., 1937. Some theoretical results of continued brother \times sister mating. *J. Genetics*, **34**, 265-274.
- HAYMAN B. I., MATHER K., 1953. The progress of inbreeding when homozygotes are at a disadvantage. *Heredity*, **7**, 165-183.

- HAYMAN B. I., MATHER K., 1956. Inbreeding when homozygotes are at a disadvantage : a reply. *Heredity*, **10**, 271-274.
- JENNINGS H. S., 1912. The production of pure homozygotic organisms from heterozygotes by self-fertilization. *Amer. Nat.*, **45**, 487-491.
- JENNINGS H. S., 1914. Formulae for the results of inbreeding. *Amer. Nat.*, **48**, 693-696.
- JENNINGS H. S., 1916. The numerical results of diverse systems of breeding. *Genetics*, **1**, 53-89.
- KEMPTHORNE O., 1957. *An introduction to genetic statistics*. Wiley, New York.
- MALÉCOT G., 1948. *Les mathématiques de l'hérédité*. Masson, Paris.
- PEARL R., 1913. A contribution towards an analysis of the problem of inbreeding. *Amer. Nat.*, **47**, 577-614.
- PEARL R., 1914 a. On the results of inbreeding a Mendelian population : a correction and extension of previous conclusions. *Amer. Nat.*, **48**, 57-62.
- PEARL R., 1914 b. On a general formula for the constitution of the n^{th} generation of a Mendelian population in which all matings are brother \times sister. *Amer. Nat.*, **48**, 491-494.
- REEVE E. C. R., 1955. Inbreeding with homozygotes at a disadvantage. *Ann. Hum. Genet., Lond.*, **19**, 332-346.
- REEVE E. C. R., GOWER J. C., 1958. Inbreeding with selection and linkage. II. Sib mating. *Ann. Hum. Genet., Lond.*, **23**, 36-49.
- WRIGHT S., 1921. Systems of mating. *Genetics*, **6**, 111-178.
- WRIGHT S., 1963. Discussion in W. J. BURDETTE (1963).
-